

- [194] C. B. Laurell u. S. Eriksson, Clin. Chim. Acta 11, 395 (1965); S. Eriksson, Acta Med. Scand. 177, Suppl. 432 (1965).
- [195] C. A. Ryan, Biochem. Biophys. Res. Commun. 44, 1265 (1971).
- [196] K. Hochstrasser, H. Feuth u. E. Werle, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 855 (1972).
- [197] B. M. Braganza, Y. M. Sambray u. R. J. Sambray, Eur. J. Biochem. 13, 410 (1970).
- [198] A. Rühlmann, D. Kukla, P. Schwager, K. Bartels u. R. Huber, J. Mol. Biol. 77, 417 (1973).
- [199] J. J. Birktoft u. D. M. Blow, J. Mol. Biol. 68, 187 (1972).
- [200] R. M. Sweet, J. Janin u. D. M. Blow in [209].
- [201] R. Henderson, C. S. Wright, G. P. Hess u. D. M. Blow, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 36, 63 (1971).
- [202] H. Fritz, E. Jaumann, R. Meister, P. Pasquay, K. Hochstrasser u. E. Fink in [24], S. 257.
- [203] H. Tschesche, O. Lengel, W. D. Schleuning u. H. Fritz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [204] L. F. Kress u. M. Laskowski, Sr. in [209]; N. Heimbürger, persönliche Mitteilung.
- [205] S. L. Schneider u. M. Laskowski, Sr. in [209].
- [206] H. Haendle, H. Ingrisch u. E. Werle, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 351, 545 (1970).
- [207] N. Heimbürger u. H. Trobisch, Angew. Chem. 83, 89 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 85 (1971).
- [208] H. D. Belitz, H. P. Wässner u. J. Weder, Z. Lebensm.-Unters. Forsch. 137, 211 (1968); H. H. Ortanderl u. H. D. Belitz, Lebensm.-Wiss. Technol. 4, 85 (1971); J. Weder u. H. D. Hory, ibid. 5, 54, 86 (1972).
- [209] H. Fritz, H. Tschesche, L. J. Greene u. E. Truscheit: Proteinase Inhibitors. Proceedings of the Second International Research Conference Bayer Symposium V. Springer, Berlin 1974, im Druck.
- [210] K. A. Wilson u. M. Laskowski, Sr. in [209].
- [211] T. R. Leury u. M. Laskowski, Jr., Abstract Papers, Amer. Chem. Soc. Meeting 1973.
- [212] D. Kowalski, T. R. Leary, R. E. McKee, R. W. Sealock, D. Wang u. M. Laskowski, Jr. in [209].
- [213] H. Tschesche u. H. Jering in [209].
- [214] H. Tschesche u. T. Dietl in [209].
- [215] T. Dietl u. H. Tschesche, noch unveröffentlicht.
- [216] T. R. Green u. C. A. Ryan, Science 175, 776 (1972).
- [217] C. A. Ryan in [209].
- [218] H. P. Schnebli u. M. Burger in [209].
- [219] H. Tschesche, K. Kolb, E. Standl u. T. Dietl in [209].
- [220] H. Tschesche u. J. S. Brush in [209].
- [221] J. S. Brush, Biochem. Biophys. Res. Commun. 53, 894 (1973).
- [222] R. Shainkin u. Y. Birk, Biochim. Biophys. Acta 221, 502 (1970).
- [223] A. A. M. Gribnau, J. G. G. Shoenmaker, M. van Kraaikamp, M. Hilak u. H. Bloemendal, Biochim. Biophys. Acta 224, 55 (1970); A. A. Gribnau, J. G. G. Shoenmakers, M. van Kraaikamp u. H. Bloemendal, Biochem. Biophys. Res. Commun. 38, 1068 (1970); P. Lesca u. C. Paoletti, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 64, 913 (1969); U. S. Shapot, I. A. Chudinova, G. D. Krehetova u. I. Pushina, FEBS Lett. 13, 13 (1971).
- [224] T. Ikenaka, S. Odani, M. Sakai u. Y. Nabeshima in [209].
- [225] P. Hao Yu, M. R. Kula u. H. Tsai, Eur. J. Biochem., im Druck.
- [226] R. C. Roberts, W. A. Riesen u. P. K. Hall in [209].
- [227] J. A. Mattis u. M. Laskowski, Jr., Biochemistry 12, 2239 (1973).
- [228] S. Odani, T. Koide u. T. Ikenaka, J. Biochem. 71, 831 (1972).
- [229] S. Odani u. T. Ikenaka, J. Biochem. 71, 839 (1972).
- [230] S. Odani u. T. Ikenaka, J. Biochem. 74, 697 (1973).
- [231] H. Jering u. H. Tschesche, unveröffentlicht.
- [232] R. W. Sealock u. M. Laskowski, Jr., Biochemistry 12, 3139 (1973).
- [233] J. Krah u. F. C. Stevens, Biochemistry 11, 1804 (1972); 12, 1330 (1973).
- [234] F. C. Stevens, S. Wuerz u. J. Krah in [209].
- [235] D. J. Strydom, Nature New Biol. 243, 88 (1973).
- [236] H. Takahashi, S. Iwanaga, Y. Hokama, T. Suzuki u. T. Kitawaga in [209].
- [237] M. Laskowski, Jr., persönliche Mitteilung; M. Laskowski, Jr., et al. in [209].
- [238] L. J. Greene u. D. C. Bartelt in [209].
- [239] S. Odani u. T. Ikenaka, J. Biochem. 74, 857 (1973).
- [240] T. Koide u. T. Ikenaka, Eur. J. Biochem. 32, 401, 417 (1973).
- [241] T. Koide, S. Tsunasawa u. T. Ikenaka, Eur. J. Biochem. 32, 408 (1973).
- [242] R. Huber, D. Kukla, W. Streigemann, J. Deisenhofer u. A. Jones in [209].
- [243] R. J. Peanasky, G. M. Abu-Ereish, C. R. Gauth, G. A. Homandberg, D. O'Heeron, R. K. Linkenheil u. U. Kucich in [209].
- [244] H. Schweitz, J. P. Vincent u. M. Lazdunski, Biochemistry 12, 2841 (1973).
- [245] J. P. Vincent u. M. Lazdunski, Eur. J. Biochem. 38, 365 (1973).
- [246] M. Laskowski, Jr., et al. in [209].
- [247] M. Lazdunski, J. P. Vincent, H. Schweitz, M. Peron-Renner u. J. Pudles in [209].
- [248] J. Engel, U. Quast, H. Heumann, G. Krause u. E. Steffen in [209]; J. Biehl in [209].
- [249] E. Werle in [24].

ZUSCHRIFTEN

Ergiebige Synthese von (±)-Pestalotin und (±)-Epipestalotin. Optisch reines (−)-Pestalotin durch asymmetrische Synthese^[**]

Von Dieter Seebach und Hartmut Meyer^[*]

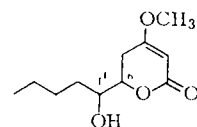
Kimura et al.^[1] isolierten Pestalotin (1), eine Substanz mit gibberellin-synergistischer Wirkung, aus dem phytopathogenen Pilz *Pestalotia cryptomeriaeicola*. Ellestad et al.^[2] konnten die gleiche Verbindung (LL-P880α) aus der unidentifizierten *Penicillium*-Spezies der Lederle-Kultur P880 isolieren. Für die Stereochemie machten sie die (6S,1'-S)-Konfiguration (1a)

[*] Prof. Dr. D. Seebach
Institut für Organische Chemie
Fachbereich 14 Chemie der Universität
63 Gießen, Ludwigstraße 21

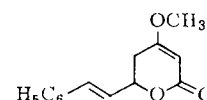
Dr. H. Meyer
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
Hannover

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

([α]_D = −86.2) wahrscheinlich; inzwischen isolierte die Arbeitsgruppe zwei weitere 1'-Hydroxy-4-methoxy-dihydropyrone als Metabolite aus derselben Quelle^[3]. Methoxydihydropyrone kommen in weiteren Naturstoffen vor, z. B. Kawain (2) in der Kawa-Wurzel. Diese Verbindungen wurden bisher durch Reformatzky-Synthese mit β-Methoxy-γ-brom-crotonsäureestern^[1,4] oder über Hydroxy-propionalsäureester^[5] darge-



(1a), threo
(1b), erythro



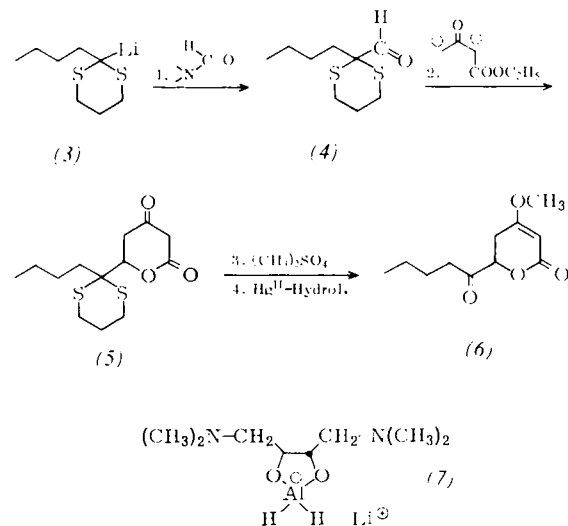
(2)

stellt. Wir berichten hier über eine einfache und ergiebige Darstellung von (1), die auf Analoge übertragbar ist und es gestattet, (±)- sowie (+)- und (−)-Pestalotin (1a) und das Diastereomer Epipestalotin (1b) zu erhalten.

Die Synthese des Didehydropestalotins (**6**) und experimentelle Einzelheiten^[6] sind aus Schema 1 zu ersehen. Schlüsselschritt ist die Umsetzung des Aldehyds (**4**) mit dem Dianion^[7] des Acetessigesters, die nach Aufarbeitung direkt das Oxolacton (**5**) liefert. Überführung in den Enolläther und Hg^{II}-Hydrolyse der Thioacetalgruppierung ergeben das (±)-Keton (**6**) [Gesamtausb. (**4**)→(**6**): 59%].

Die Hydrierung von (**6**) mit NaBH₄ in Isopropanol führt zu einem 1:1.2-Gemisch (>95%) von (±)-Epipestalotin (**1b**) und (±)-Pestalotin (**1a**), die in dieser Reihenfolge mit Äther aus einer Silicagelsäule in ca. 80% Ausbeute getrennt eluiert werden. Die NMR-Spektren von (±)-(**1a**) (Fp=82°C) und (±)-(**1b**) [Fp=71°C, Misch-Fp mit (**1a**) 56–62°C] unterscheiden sich im wesentlichen durch die Verschiebung von 1'-H, welches in (**1a**), wie für (–)-Pestalotin angegeben^[1,2], bei δ=3.65, in (**1b**) dagegen bei 3.90 erscheint.

Zur Darstellung von optisch aktivem Pestalotin reduzierten wir (**6**) mit dem chiral modifizierten Lithiumhydridoaluminat (**7**)^[8] (Äther, –78°C), was mit ca. 10% optischer Ausbeute gelang. Das optisch aktive Pestalotin (**1a**) wurde vom ebenfalls aktiven –Epipestalotin (**1b**), wie oben angegeben, getrennt. Bei der Umkristallisation aus Äther/Pentan reicherte sich (±)-(**1a**) in den Kristallen, das aktive Material in der Mutterlauge an, aus der es optisch rein isoliert werden konnte. Verwendete man das aus natürlicher (R,R)-Weinsäure hergestellte (S,S)-(**7**), erhielt man (+)-(**1a**) (z. B. [α]_D = +63.5), mit (R,R)-(**7**) entstand (–)-(**1a**) [[α]_D = –85.0 (c=0.76, CH₃OH), Fp=80.5–81.0°C, Misch-Fp mit (±)-(**1a**) 74–78°C], dessen spektroskopische Daten (UV, IR, NMR, ORD und MS) sämtlich mit denen des Naturstoffes^[1,2] übereinstimmen.



Schema 1. Synthese von (**6**). 1. (**3**) wird in THF bei –78°C mit 2 Äquiv. DMF zu (**4**) umgesetzt (95% Ausb., Kp –71/75°C/0.06 Torr). 2. Nach Reaktion von (**4**) mit dem Acetessigesterdianion (1:2) (30 min in THF bei –78°C) gießt man den Ansatz in das fünffache Volumen Wasser, rührt 12 h, säuert an und extrahiert (**5**) mit CH₂Cl₂ (80% Ausb., Fp=129/131°C [Zers.]). 3. (**5**) (7-proz. Lösung in Aceton) wird mit 1.2 Äquiv. (CH₃)₂SO₄·K₂CO₃ in 3 h zum Dithian-Derivat von (**6**) umgesetzt (81% Ausb., Fp=125.5°C). 4. Dieses Derivat (4-proz. Lösung in 95-proz. wäßrigem CH₃OH) wird mit je 1.2 Äquiv. HgCl₂ und HgO 1.5 h gekocht. Die filtrierte Lösung wird mit 0.05 N HCl verdünnt (1:1), 12 h gerührt, wobei (**6**) zum Teil auskristallisiert, und mit CH₂Cl₂ aufgearbeitet (91% Ausb., Fp=83°C).

Eingegangen am 27. September 1973 [Z. 935]

[1] Y. Kimura, K. Katagiri u. S. Tamura, Tetrahedron Lett. 1971, 3137; Agric. Biol. Chem. (Tokyo) 36, 1925 (1972).

[2] G. A. Ellestad, W. J. McGahren u. M. P. Kunstmann, J. Org. Chem. 37, 2045 (1972).

[3] W. J. McGahren, G. A. Ellestad, G. A. Morton u. M. P. Kunstmann, J. Org. Chem., im Druck. Wir danken Dr. Ellestad für Überlassung einer Manuskriptkopie.

[4] M. W. Klohs, F. Keller u. R. E. Williams, J. Org. Chem. 24, 1829 (1959); K. S. Viswanathan u. S. Swaminathan, Proc. Indian Acad. Sci. 52 A, 63 (1960); C. Piantadosi u. V. G. Skulason, J. Pharm. Sci. 58, 902 (1964).

[5] E. M. F. Fowler u. H. B. Henbest, J. Chem. Soc. 1950, 3642.

[6] Alle neuen Substanzen ergaben korrekte Elementaranalysen und zeigten die erwarteten Spektren.

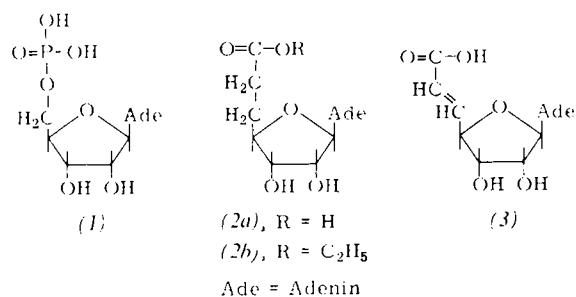
[7] S. N. Huckin u. L. Weiler, Tetrahedron Lett. 1971, 4835.

[8] D. Seebach u. H. Daum, noch unveröffentlicht; H. Daum, Dissertation, Universität Gießen 1973; vgl. auch D. Seebach et al., Angew. Chem. 81, 1002 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 982 (1969).

Ein neuartiges Modellnucleotid: 5'-Desoxy-5'-adenosin-essigsäure^[**]

Von Hartmut Follmann^[*]

Für Struktur-Funktions-Untersuchungen an den biochemisch wichtigen Mononucleotiden wie Adenosin-5'-phosphat [AMP, (**1**)] gibt es bisher nur wenige geeignete Modellverbindungen. Wir haben kürzlich aus der von Adenosin abgeleiteten Dialdose („Adenosin-5'-aldehyd“) unter anderen 5'-C-Alkyl-Derivaten die an C-5' durch zwei zusätzliche C-Atome substituierte Adenin-9-(5',6'-didesoxy-β-D-ribo-heptofuranuronsäure) (**2a**)^[1] und ihre *trans*-5',6'-Didehydroverbindung (**3**) synthetisiert^[2]. Diese Adenosin-Derivate sind – anders als die kurzkettige Urnsäure („Adenosin-5'-säure“)^[3] und die länger-kettigen 5'-O-Carboxymethylnucleoside^[4] – den natürlichen Nucleotiden in der Kettenlänge des anionischen C-5'-Substituenten genau entsprechende, hydrolysebeständige Modellnucleotide, in denen der Phosphorsäureesterrest durch eine Carboxylatgruppe ersetzt ist. Wie wir fanden, können diese Carbonsäuren AMP als Bauelement von Oligonucleotiden und als Enzymsubstrat ersetzen.



Kondensiert man unter den Bedingungen einer Dinucleosid-phosphatsynthese^[5] in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (**2a**) (0.1 M in Pyridin) mit sich selbst oder mit der äquivalenten Menge des Äthylesters (**2b**), so entstehen neben dem Lacton (**4**) die mit dem Dinucleotid pApA oder dem Dinucleosidphosphat ApA vergleichbaren Dimeren (**5a**) (25% Ausb.) bzw. (**5b**) [20% neben 10% (**5a**)] als 2'(3')-Isomergemische. Auch eine geringe Menge des trimeren Diesters (**5c**) läßt sich isolieren (<5% Ausb.). Wird (**2a**) mit 5'-O-Acetyl-2'-desoxyadenosin verestert, so entsteht der einheitlich verknüpfte Nucleosidester (**6**)^[6].

[*] Prof. Dr. H. Follmann
Fachbereich Chemie der Universität
355 Marburg, Lahnberge

[**] Diese Arbeit wurde zum Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Frau I. Kuntz und Herrn cand. chem. W. Meyer danke ich für einige Messungen.